

沈降新型インフルエンザワクチン 持続性及び交叉免疫性に関する臨床試験（FLU-PPV-S）

研究分担者 西川政勝 三重大学医学部附属病院・教授

研究協力者 田丸智巳、杉本由香、斉藤佳菜子、田辺正樹、垣東英史、
小寺真由美、南出ちさと、山村聖子、西村奈奈、内田花梨、
栗本理恵

研究要旨：沈降新型インフルエンザワクチン（H5N1 型安徽株）を健康成人被験者 50 名（三重大学職員）に 21 日間隔をあげ 2 回筋肉内接種し免疫原性および交叉免疫性について検討した。安徽株 H5N1 抗体価および HI 抗体価の上昇が認められたが、ベトナム株やインドネシア株に対する交叉免疫性は得られなかった。安全性についてもいずれも軽度であり問題がないことが確認された。

A. 研究目的

健康成人被験者（三重大学職員）50 名に H5N1 型安徽株ワクチンを 2 回接種し、ベトナム株、安徽株、インドネシア株に対する免疫原性および交叉免疫性および接種後の安全性について検討した。

B. 研究方法

健康成人被験者 50 名（三重大学職員）にインフォームドコンセントを得た後に安徽株 15 μ g を 2 回筋肉内接種（21 日間隔）しそれぞれ接種前、21 日後に採血を行い H5N1 型インフルエンザウイルス（ベトナム株、安徽株、インドネシア株）に対する中和抗体価や HI（ウマ血球）抗体価を測定するとともに接種後 1 週間の安全性について調査した。

C. 研究結果

成人被験者 50 名（男 27 名、女 23 名）は、20 歳代 12 名、30 歳代 14 名、40 歳代 13 名、50 歳代 10 名、60 歳代 1 名であった。H5N1 中和抗体価について安徽株、ベトナム株およびインドネシア株抗体価抗体価は接種前にはすべての被験者で 10 倍以下であった。中和抗体が 40 倍以上を示した被験者数は 1 回接種後 21 日目で安徽株に対しては 10 名（20%）（最大値 320 倍）、ベトナム株 0 名、インドネシア株 1 名（2%）（160 倍）、2 回接種後 21 日目では安徽株に対しては 43 名（86%）（最大値 320 倍）、ベトナム株 0 名、インドネシア株 2 名（4%）（最大値 320 倍）であった。HI 抗体価については、接種前には安徽株、ベトナム株およびインドネシア株に対して全被験者が 10 倍以下を示した。HI 抗体価が 40 倍以上を示した被験者数は、1 回接種後 21 日後に安徽株 10 名（20%）、ベトナム株 2 名（4%）、インドネシア株 1 名（2%）、2 回目接種後 21 日後では

安徽株 36 名（72%）、ベトナム株 2 名（4%）、インドネシア株 2 名（4%）であった。安全性については、接種部位反応として疼痛は 1 回目接種時で 38 名（Grade A）、2 回目接種時 33 名（Grade A）、発赤は 1 回目接種時 5 名（Grade A 4 名、Grade B 1 名）、2 回目接種時 1 名（Grade B）、腫脹は 1 回目接種時 4 名（Grade A 3 名、Grade B 1 名）、2 回目接種時 1 名（Grade B）、熱感は 1 回目接種時 4 名（Grade B）、2 回目接種時 4 名（Grade B）であった。全身反応では 1 回目接種時倦怠感 8 名（Grade 1 6 名、Grade 2 2 名）、2 回目接種時 5 名（Grade 1）、体温上昇は 1 回目接種時 4 名（Grade 1 1 名、Grade 2 3 名）、2 回目接種時 1 名（Grade 2）、頭痛は 1 回目接種時 8 名（Grade 1 5 名）、2 回目接種時 3 名（Grade 1 1 名 Grade 2 1 名）であった。

D. 考察

健康成人被験者 50 名に安徽株ワクチンを 2 回接種した結果、H5N1 安徽株に対する抗体価（40 倍以上）は 43 名に上昇が見られたが、ベトナム株やインドネシア株に対する抗体価の上昇はほとんど認められなかったことから交叉免疫性は観察されなかった。有効な抗体価を発現するには 2 回接種が必要である。有害事象も接種局所反応や全身反応が軽度に認められたが安全性については問題ないと考えられる。

E. 結論

健康成人被験者に安徽株 H5N1 ワクチンを 2 回接種することにより安徽株 H5N1 抗体価および HI 抗体価の上昇が認められたが、ベトナム株やインドネシア株に対する交叉免疫性は得られなかった。安全性についてもいずれも軽度であり問題がないことが確認された。

F.健康危険情報

G.研究発表

1. 論文発表 無
2. 学会発表 無

H.知的財産権の出願・登録状況 無

研究分担者 西川政勝 三重大学医学部附属病院・教授
研究協力者 田丸智巳、杉本由香、垣東英史、小寺真由美、南出ちさと、
山村聖子、栗本理恵、西村奈奈、内田花梨

研究要旨：2006年に実施された沈降新型インフルエンザワクチン（ベトナム株）の医師主導治験（KIB-PIA）参加成人被験者25名（三重大学職員）にH5N1型安徽株ワクチンを1回筋肉内接種し免疫原性および交叉免疫性について検討した。安徽株に対する抗体価（40倍以上）ばかりでなく、ベトナム株やインドネシア株に対する抗体価も上昇することが明らかとなり、プースト効果や交叉免疫性を獲得できること、安全性に問題がないことが明らかとなった。

A. 研究目的

H18年に実施されたベトナム株ワクチンの医師主導治験（KIB-PIA）参加成人被験者に安徽株ワクチンを接種し、ベトナム株、安徽株、インドネシア株に対する免疫原性および交叉免疫性（プースター効果）、接種後の安全性について検討した。

B. 研究方法

KIB-PIA参加被験者25名（三重大学職員）にインフォームドコンセントを得た後に安徽株15 μ gを1回筋肉内接種し接種前、7日後、21日後に採血を行いH5N1型インフルエンザウイルス（ベトナム株、安徽株、インドネシア株）に対する中和抗体価やHI（ウマ血球）抗体価を測定するとともに接種後1週間の安全性について調査した。

C. 研究結果

成人被験者25名（男13名、女12名）は、20歳代3名、30歳代6名、40歳代6名、50歳代10名であった。中和抗体価について安徽株抗体価は接種前に40倍が2人いたがベトナム株およびインドネシア抗体価はいずれも40倍以下でほとんどの被験者は ≤ 10 であった。中和抗体が40倍以上を示した被験者数は接種後7日目で安徽株に対しては18名（72%）（最大値1280倍）、ベトナム株9名（36%）（640倍）、インドネシア株6名（24%）（最大値1280倍）、接種後21日目では安徽株に対しては23名（92%）（最大値2560倍）、ベトナム株18名（72%）（最大値640倍）、インドネシア株14名（56%）（最大値1280倍）であった。HI抗体価については、接種前に40倍を示した被験者は安徽株1名、ベトナム株1名（同一被験者）いた。HI抗体価が40倍以上を示した被験者数は、接種後7日目に安徽株8名（32%）、

ベトナム株5名（20%）、インドネシア株2名（8%）、接種後21日目では安徽株20名（80%）、ベトナム株15名（60%）、インドネシア株12名（48%）であった。安全性については、接種部位反応として疼痛で13名（Grade A）、発赤5名（Grade A）、腫脹4名（Grade A 1名、Grade B 3名）、熱感3名（Grade B）、全身反応では倦怠感6名（Grade 1）気分不良1名（Grade 1）、下痢1名（Grade 1）であった。

D. 考察

2年前にH5N1型ベトナム株ワクチンを接種した成人被験者に安徽株ワクチンを1回追加接種した結果、安徽株に対する抗体価（40倍以上）ばかりでなく、ベトナム株やインドネシア株に対する抗体価も上昇することが明らかとなり、プースト効果や交叉免疫性を獲得できることが明らかとなった。しかしながら、有効な交叉免疫性を発現するには接種後21日要する。また、有害事象も接種局所反応や全身反応も軽度であり安全性については問題ないと考えられる。

E. 結論

2年前にH5N1型ベトナム株ワクチンを接種した被験者に安徽株H5N1ワクチンを1単回接種することによるプースト効果やベトナム株およびインドネシア株に対する交叉免疫性が得られることが確認された。安全性についても問題がないことが確認された。これは、プレパネミックワクチン接種により初回抗原感作を受けることで、ワクチンの単回接種に対する免疫反応が強化されることが確認されたと考えられる。

F.健康危険情報

G.研究発表

1. 論文発表 無
2. 学会発表 無

H.知的財産権の出願・登録状況 無

厚生労働科学研究費補助金

分担研究報告書

沈降新型インフルエンザワクチンのブースター効果に関する臨床試験

(臨床試験計画書番号：FLU-PPV-B)

研究分担者 井戸正流 国立病院機構三重中央医療センター 小児科医長

研究要旨：沈降新型インフルエンザワクチン（ベトナム株）接種者 19 名を対象として、沈降新型インフルエンザワクチン（安徽株又）を筋肉内 1 回接種し、免疫原性及び安全性を検討した。アンキ株に対する中和抗体が 40 倍以上、かつ変化率 4 倍以上となったものは 19 名 7 名であった。局所反応は 19 名中 15 名、倦怠感は 19 名中 3 名に認めたが、重篤なものは認めなかった。

A. 研究目的 沈降新型インフルエンザワクチン（ベトナム株）接種者を対象として、沈降新型インフルエンザワクチン（安徽株又はインドネシア株）の筋肉内 1 回接種による免疫原性及び安全性を検討する。

B. 研究方法：沈降新型インフルエンザワクチン H5N1「北研」（安徽株）不活化新型インフルエンザウイルス PR8-IBCDC-RG5 株：A/Anhui/01/2005（H5N1）の弱毒株を HA 含量として 15 µg を上腕三角筋に 1 回筋肉内接種し、1) H5N1 型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価、2) H5 抗原に対する HI 抗体価を測定した。同時に試験薬接種（Day 0）後から Visit③（事後観察）までに発現した有害事象及び副反応の種類、程度、持続期間及び発現率を健康観察日誌に基づいて検討した。本研究では GCP を準用し、ヘルシンキ宣言に基づいて行った。また、本院の倫理委員会の審査を受け承認された後、研究を開始した。

C. 結果

表 1 に示すように、我々の施設では L 群 12 名、H 群 7 名がブースター試験に参加した。安徽株に対する中和抗体が 40 倍以上、かつ変化率 4 倍以上となったものは L 群 12 名 5 名、H 群 7 名中 2 名であった。頻度は落ちるがベトナム株やインドネシア株にも抗体

価が上昇した。

副作用：全員発熱を認めなかった。倦怠感を L 群 12 名中 2 名、H 群 7 名中 1 名に認めた。また、局所反応を L 群 12 名中 9 名、H 群 7 名中 6 名に認めたが、いずれも重篤なものは認めなかった。

D. 考察

当施設ではベトナム株で免疫を行った被験者に安徽株を接種し、ブースター効果が得られるか否かを検討した。21 日目の中和抗体価の検討より抗体価が上昇したのは半数以下であった。全体からみれば安徽株によるブースター効果はやや弱いと思われる。注目すべきこととして安徽株以外にベトナム株やインドネシア株でも抗体価の上昇があり、clade が異なるウイルスに対しても効果が期待できる可能性が示唆された。

E. 結論

沈降新型インフルエンザワクチン（ベトナム株）接種者を対象として、沈降新型インフルエンザワクチン（安徽株）の筋肉内 1 回接種し、19 名中 8 名で抗体価が上昇した。安全性にかんする検討では局所の症状と軽微な全身反応が認められた。

表 1

(1) 中和抗体(安徽株)

評価時期	用量群	解析対象 例数	20倍以上かつ 変化率4倍以上		40倍以上かつ 変化率4倍以上	
			抗体陽転 例数	抗体陽転 率	抗体陽転 例数	抗体陽転 率
			7日目	L群	12	2
	H群	7	1	14.29%	0	0%
21日目	L群	12	6	50.00%	5	41.70%
	H群	7	2	28.57%	2	28.60%

(2) 中和抗体(ベトナム株)

評価時期	用量群	解析対象 例数	20倍以上かつ 変化率4倍以上		40倍以上かつ 変化率4倍以上	
			抗体陽転 例数	抗体陽転 率	抗体陽転 例数	抗体陽転 率
			7日目	L群	12	1
	H群	7	0	0.00%	0	0%
21日目	L群	12	5	41.67%	3	41.70%
	H群	7	1	14.29%	1	28.60%

(3) 中和抗体(インドネシア株)

評価時期	用量群	解析対象 例数	20倍以上かつ 変化率4倍以上		40倍以上かつ 変化率4倍以上	
			抗体陽転 例数	抗体陽転 率	抗体陽転 例数	抗体陽転 率
			7日目	L群	12	3
	H群	7	0	0.00%	0	0%
21日目	L群	12	4	33.33%	3	41.70%
	H群	7	2	28.57%	1	28.60%

F. 研究発表

雑誌

1. Kishiwada M, Hayashi T, Yuasa H, Fujii K, Nishioka J, Akita N, Tanaka H, Ido M, Okamoto T, Gabazza EC, Isaji S, Suzuki K.

Regulatory mechanisms of C4b-binding protein (C4BP)alpha and beta expression in rat hepatocytes by lipopolysaccharide and interleukin-6. J Thromb Haemost. 2008 Nov;6(11):1858-67. Epub 2008 Aug 22.

2. Nakanishi K, Komada Y, Hayashi T, Suzuki K, Ido M.

Protease activated receptor 1 activation of platelet is associated with an increase in protein kinase CK2 activity. J Thromb Haemost. 2008 Jun;6(6):1046-8. Epub 2008 Mar 21. No abstract available.

厚生労働科学研究費補助金（新興再興感染症研究事業）

分担研究報告書

新型インフルエンザプレパンデミックワクチンの
安全性・免疫原性および交叉免疫性に関する研究

新型インフルエンザワクチンのブースター効果に関する臨床研究

研究分担者 鈴鹿回生病院 内科部長 鈴木 彦次
研究協力者 鈴鹿回生病院 内科医長 岡 宏次
鈴鹿回生病院 薬剤管理課 鈴木 春奈
鈴鹿回生病院 薬剤管理課 武内 恵子

研究要旨：沈降新型インフルエンザワクチン（ベトナム株）接種者を対象として、沈降新型インフルエンザワクチン（安徽株）の筋肉内 1 回接種による免疫原性及び安全性を検討する臨床試験を多施設共同で実施した。平成 20 年 6 月 27 日の治験審査委員会の了承を得て、本施設では 24 名の被験者に対して試験が実施された。

A. 研究目的

沈降新型インフルエンザワクチン（ベトナム株）接種者を対象として、沈降新型インフルエンザワクチン（安徽株）の筋肉内 1 回接種によるブースター効果を検討した。

B. 研究方法

試験は次の方法により実施した。

- ・ 試験デザインは、非盲検試験とする。
- ・ 対象は沈降新型インフルエンザワクチンの治験（治験実施計画書番号 KIB-PIA02）に参加し、治験薬（ベトナム株）の接種を受けた者
- ・ 用法及び用量は、1 回接種あたり試験薬 0.5ml を上腕三角筋に 1 回筋肉内接種する
- ・ 当院の被験者数は 24 例とする（試験全体では 210 名）。
- ・ 免疫原性評価項目は次のとおり。
 - 1) H5N1 型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価

2) H5 抗原に対する HI 抗体価

- ・ 安全性評価項目は、試験薬接種（Day0）後から 21 日から 22 日（事後観察）までに発現した有害事象及び副反応の種類、程度、持続時間及び発現率。
- ・ 本試験は GCP を準用し、また、ヘルシンキ宣言に基づく倫理の原則及び臨床研究に関する倫理方針を遵守して実施する。

C. 研究結果

当院では、予定された被験者数 24 名全員に行われ、中止例や逸脱例はなかった。安全性に関して、局所反応 13 名、全身性 4 名、特に問題となるような事象は発生しなかった。

免疫原性について、試験薬接種前、接種 1 週間後、接種 3 週間後の中和抗体価、HI 抗体価を測定した。抗体価の測定結果は、安徽株の有意な抗体価の上昇は中和

抗体価で 24 名中 19 名、HI 抗体価で 24 名中 15 名だった。

D. 考察

試験分担医師、分担医師、試験協力者、その他施設の内外の協力により試験を遂行することができ、重篤な有害事象の発生はなかった。試験全体での評価、考察を行うことから当院のみの成績については言及しない。

E. 結論

新型インフルエンザのプレパンデミックワクチンとして、新型インフルエンザワクチン（ベトナム株）接種者を対象として、沈降新型インフルエンザワクチン（安徽株）を接種し、ブースター効果、安全性を検討した。安全性に関しては特に問題となるような事象は発生しなかった。ブースター効果に関しては試験全体での評価、考察を行う。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中野貴司	届け出が必要な疾患	砂川慶介、尾内一信	小児感染症治療ハンドブック	診断と治療社	東京	2008	106-109

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
庵原俊昭	新型インフルエンザ(H5N1)ワクチン	チャイルドヘルス	11	190-192	2008
庵原俊昭	プレパネミックインフルエンザワクチンの臨床試験計画	臨床とウイルス	36	276-281	2008
庵原俊昭	ワクチンと新型インフルエンザ (H5N1)	感染対策ICTジャーナル	3	443-448	2008
庵原俊昭	パンデミック用プロトタイプワクチン (プレパネミックワクチン) とパンデミックワクチン	小児科臨床	61	2169-2175	2008
庵原俊昭	わが国におけるプロトタイプワクチン臨床研究の概要	日本医師会雑誌	137	2077-2080	2009/03/23
Imai M, Kawasaki K, Odagiri T	Cytoplasmic domain of influenza B virus BM2 protein plays critical roles in production of infectious virus	J Virol	82	728-739	2008
Kamijuku H, Odagiri T, et al.	Mechanism of NKT cell activation by intranasal coadministration of alpha-galactosylceramide, which can induce cross-protection against influenza virus	Mucosal Immunol	1	208-218	2008
Russell CA, Odagiri T, et al.	The global circulation of seasonal influenza A (H3N2) viruses	Science	320	340-346	2008

Makizumi K, Odagiri T, et al	Timely production of A/Fujian-like influenza vaccine matching the 2003-2004 epidemic strain may have been possible using Maadin-Darby canine kidney cells	Vaccine	26	6852-6858	2008
中野貴司	インフルエンザの疫学	小児看護	31	21-27	2008
中野貴司	インフルエンザワクチンの有用性	臨床検査	52	53-56	2008
中野貴司	小児科領域の院内感染「インフルエンザ」	小児科	49	709-713	2008
中野貴司	新型インフルエンザの予防ーパンデミック対策としてのワクチン	月刊保団連	982	19-24	2008
中野貴司	高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性	老年医学	46	1355-1357	2008
中野貴司	インフルエンザワクチンの有効性の正しい評価	臨床と研究	85	1741-1744	2008

IV. 研究成果の刊行物・別冊

②

新型インフルエンザ(H5N1) ワクチン



国立病院機構三重病院小児科 庵原俊昭

はじめに

突然の高熱、頭痛、関節痛、筋肉痛などのインフルエンザ様症状 (Influenza-like illness: ILI) をひきおこすインフルエンザウイルスは、A型とB型です。A型インフルエンザウイルスの自然宿主はカモです。A型は理論上144種類の亜型があり、現在人の間で流行しているのは、AH1N1 (Aソ連亜型) とAH3N2 (A香港亜型) の2種類です¹⁾。一方、B型インフルエンザウイルスの自然宿主は人で、亜型は存在しません。現在人の間で流行しているA亜型インフルエンザウイルス以外の、効率よく人から人へ感染する能力をもった新しいA亜型インフルエンザウイルスが新型インフルエンザウイルスで、登場すると大流行 (新型インフルエンザパンデミック) が予測されています²⁾。

予測される新型インフルエンザウイルス

インフルエンザウイルスの表面には、ヘマグルチニン (HA) とノイラミニダーゼ (NA) という2種類の蛋白があり、HAはウイルスが細胞に感染するときに、NAはウイルスが細胞から遊離するときに働きます。A型インフルエンザウイルスのHAは16種類、NAは9種類あります¹⁾。歴史上人に感染したA型インフルエンザウイルスのHAの種類は、H1、H2、H3の3種類です³⁾。現在登場が予測されている最有力な亜型は、東南アジアやヨーロッパなどで、ニワトリの間で広がっているAH5N1ですが、ヨーロッパやアメリカでニワトリから人に感染したAH7やAH9の登場、AH2N2 (アジアかぜ) の再燃を危惧する意見もあります^{3,4)}。

新型インフルエンザワクチンの特徴

現在日本で使用されているインフルエンザワクチン (季節性インフルエンザワクチン) は、副作用を減らし、感染防御に働くHAに対する抗体を高めるために、孵化鶏卵で増殖したインフルエンザウイルスからHAを精製して作られたワクチン (HAワクチン) です (表1)。このワクチンは免疫を高める力 (ブースター効果) はありますが、免疫のない人に免疫を誘導する力 (プライミング効果) が弱いという欠点があります²⁾。

現在日本で開発されている新型インフルエンザワクチンは、季節性インフルエンザワクチンと同様にワクチン株を孵化鶏卵で増殖させた後、ウイルス粒子全体を精製して作成されています (全粒子ワクチン)。ま

著者プロフィール 1974年三重県立大学医学部卒業。2005年4月より国立病院機構三重病院院長に。専門は小児科学、感染免疫学、ワクチン学。現在興味があるのは、ワクチン予防可能疾患の病態、疫学。日本の任意接種ワクチンが早期に定期接種になることを願って活動を続けている。

た、免疫のプライミング効果を高めるために、DPT ワクチンで使用されている水酸化アルミをアジュバント*として加えています。諸外国で開発されている新型インフルエンザワクチンも、日本と同様に全粒子ワクチン

で、水酸化アルミなどのアジュバントが加えられています。諸外国やわが国で行なった成人の試験接種では、良好なプライミング効果を認めています^{4,5)}。

プレバンデミックワクチンとバンデミックワクチン

現在日本を含め先進国で備蓄を進めている新型インフルエンザワクチンは、登場が予測される株を用いて作成されたワクチンで、プレバンデミックワクチンとよばれています。一方、新型インフルエンザウイルスが登場し、そのウイルス株を用いて作成されるワクチンがバンデミックワクチンです。プレバンデミックワクチンに用いた株と、新たに登場した新型インフルエンザ株の抗原性が類似しているときは、プレバンデミックワクチンが有効ですが、抗原性が大きく異なるときはバンデミックワクチンの製造が必要です。

新たにバンデミックワクチンを作るには、孵化鶏卵から準備しなくてはならず、製造には半年から1年が必要です。このため、外国で新型インフルエンザの流行が始まったときには、日本に新型インフルエンザをもち込まない、もち込まれても流行を拡大させない対策が必要です⁶⁾。

新型インフルエンザワクチンの接種対象者(表2)

新型インフルエンザワクチンは、免疫をプライミングするために成人では0.5 mLを4週間隔で2回接種します(筋注または皮下注)。小児の接種量は現在検討中です。

新型インフルエンザワクチンの接種対象者や接種順は、流行段階や流

表1 季節性インフルエンザワクチンと新型インフルエンザワクチン

	ワクチン	
	季節性インフルエンザV	新型インフルエンザV
ウイルス増殖方法	孵化鶏卵	孵化鶏卵
ワクチン抗原	HA タンパク	全ウイルス粒子
アジュバント	なし	あり(水酸化アルミ)
含まれる種類(型)	3種類(AH1, AH3, B)	1種類(AHSN1*)
成人接種量	0.5 mL	0.5 mL
注射方法	皮下注	筋注または皮下注
免疫初期化	弱い	良好
ブースター効果	あり	あり
成人の接種回数	1回/年	2回/流行時**

V: ワクチン

*現在の候補亜型はAHSN1クレード2

**4週間隔で接種

表2 新型インフルエンザワクチン接種目的と接種対象者

- 流行初期(流行地域限定)
 - 目的: 医療を含めた社会機能の維持
 - 使用するワクチン: プレバンデミックワクチン
 - 接種対象者
 - 医療従事者等: 医療従事者, 救急隊員, ワクチン製造関係者, 疫学調査員
 - 社会機能維持者等
 - 治安関係: 消防, 警察, 海上保安庁, 矯正施設, 自衛隊
 - インフラ関係: 水道, 電気, ガス, 石油, 食料販売関係
 - 国または地方公共団体の危機管理にたずさわる者
 - 情報提供にたずさわる者
 - 輸送(交通機関など)にたずさわる者
- 流行最盛期(流行地域拡大, バンデミック)
 - 目的: 国民の保護(死亡を可能な限り抑制する)
 - 使用するワクチン: バンデミックワクチン
 - 接種対象者*: 国民
 - 例: 将来を守る: 子ども > 医学的ハイリスク者 > 成人 > 高齢者

*流行するウイルスの病原性, 重症度に応じて接種順を判断する

著者連絡先 〒514-0125 津市大里窪田町357 国立病院機構三重病院小児科

*アジュバント…ワクチンの免疫原性を高める目的で抗原とともに生体に投与される試薬

行したインフルエンザの病像により異なります⁶⁾。国外や国内で新型インフルエンザが登場すると、まず医療従事者、救急隊員、社会機能維持者などに接種します。代表的な社会機能維持者を表2に示しました。欧米では、治安やインフラにかかわる人の優先度が高いです。

国内で新型インフルエンザの流行が拡大したとき（パンデミック）、国民全体が接種対象者になります。ワクチンが十分に行き渡らないとき、どの年代から接種するかは、登場する新型インフルエンザのタイプにより異なります。1918年スペインかぜが登場したときは多くの成人が肺炎を合併して亡くなりましたが、

アジアかぜやホンコンかぜが登場したときは成人の死亡率は高くありませんでした³⁾。登場したインフルエンザの病像により、子ども、医学的ハイリスク者、成人、高齢者などの接種順を検討することになっています。

まとめ

スペインかぜ登場当時に比べ、現在は医療やワクチン製造技術が進歩し、抗インフルエンザ薬も存在していますが、新型インフルエンザの登場は社会をパニックに陥れる危険性があります。秩序ある対応が大切と思います。

●文献●

- 1) 喜田 宏：地球におけるインフルエンザウイルスのゲノムプール。 *Current Therapy* **24**:1022-1026, 2006
- 2) 庵原俊昭：新型インフルエンザウイルスと感染予防対策～現行インフルエンザ対策も含め～。 *感染防止* **17**:1-8, 2007
- 3) Morens DM, Fauci AS: The 1918 influenza pandemic: Insights for the 21st century. *J Infect Dis* **195**:1018-1028, 2007
- 4) 小田切孝人：H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスの最近の動向と国家備蓄ワクチン。 *Current Therapy* **24**:1041-1047, 2006
- 5) Bresson J, Perronne C, Launay O, et al: Safety and immunogenicity of an inactivated split-virion influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine: phase I randomized trial. *Lancet* **367**:1657-1664, 2006
- 6) 厚生労働省：新型インフルエンザ対策ガイドライン（フェーズ4以降）。 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/index.html>

プレパンデミックインフルエンザワクチンの臨床試験計画

庵原俊昭 (独)国立病院機構 三重病院 小児科

【論文要旨】

近年新型インフルエンザウイルスの出現に警鐘が鳴らされ、その候補亜型として AH5N1 亜型が有力視されている。本邦では AH5N1 亜型ベトナム株を用いたアジュバント加全粒子インフルエンザワクチンが開発され、中和抗体有意上昇率 71~100% と初回免疫効果が認められた。注射部位の発赤、腫脹の頻度は皮下接種の方が筋肉内接種よりも高かったが、全身反応の頻度には接種方法による差を認めなかった。2008 年度には、6,000 人を対象とするインドネシア株と安徽株の安全性試験、200 人を対象とするインドネシア株、安徽株接種による免疫原性および交叉免疫性試験、ベトナム株接種者 200 人に対するインドネシア株、安徽株による追加免疫および交叉免疫性試験が行われる。期待している結果が得られ、出現する新型インフルエンザウイルスが AH5N1 亜型であるならば、希望者に 2 回接種しておき、パンデミック時に 1 回追加接種することで、パンデミック時の発症予防または重症化予防が期待される。

1. はじめに

現在ヒトの間で広く流行しているインフルエンザウイルス A 亜型 (AH1N1, AH3N2) 以外の、新たに効率よくヒト-ヒト感染する A 亜型インフルエンザウイルスが新型インフルエンザウイルスである。A 型インフルエンザウイルスの自然宿主はカモであり、1968 年に出現した A 香港型ウイルスは、カモから家禽、ブタを介してヒトへの感染力を身につけ、現在までヒトの間で流行を繰り返している^{1,2)}。

東・東南アジアは家禽、ブタ、ヒトの接触が密な地域であり、歴史上アジアカゼウイルス (AH2N2)、香港カゼウイルス (AH3N2) がこの地域から出現していること、現在その地域で家禽からヒトへ AH5N1 亜型が感染していることなどから、AH5N1 亜型が新型インフルエンザウイルスの有力候補と考えられているが、確実に AH5N1 亜型が新型インフルエンザとして

出現するかは予測不可能である。更に、AH5N1 亜型には複数のクレードがあり、AH5N1 亜型が新型インフルエンザウイルスとして出現したとしても、どのクレードが出現するかも予測不可能である。また、AH5N1 亜型が新型インフルエンザとなった場合の病原性も不明で、現在ニワトリからヒトに感染している AH5N1 亜型の病原性ではなく、出現時の病原性が歴史上一番強かった 1918 年スペイン風邪 (AH1N1) の病原性を想定した行動計画が立てられている^{3,4)}。本稿では新型インフルエンザ対策として重要な役割が期待されている新型インフルエンザワクチンについて解説する。

2. 沈降型インフルエンザワクチン

新型インフルエンザウイルスが登場すると、ほとんどの人は免疫を有していないため、ヒトの間で大流行 (パンデミック) する、ヒトの間で大流行する新型インフルエンザウイルスがバ

Clinical trials of pre-pandemic influenza vaccine

Toshiaki IHARA, National Hospital Organization, Mie National Hospital, Department of Pediatrics

別冊請求先: 庵原俊昭 〒514-0125 津市大里窪田町357

Tel: 059-232-2531 Fax: 059-232-5994 E-mail: ihara@mie-m.hosp.go.jp

ンデミックウイルスである。現在はAH5N1亜型のいずれかの株がパンデミックを起こすと予測されており、本邦では、リバーシジェネテックスの技術を用いて作成されたAH5N1亜型のワクチン株を、孵化鶏卵で増殖させてワクチンを製造している(プレパンデミックワクチン)^{5,6)}。

現行のエーテル処理にて脂肪膜を取り除き、ヘマグルチニン(HA)を精製したサブユニットワクチン(通称HAワクチン)は、安全性が高く、免疫賦活効果はあるものの既存の免疫を有しない人における初回免疫効果が劣る欠点がある(表1)。そこで初回免疫効果を高めるため、本邦ではインフルエンザウイルス全粒子をホルマリンにより不活化後精製し、水酸化アルミゲルをアジュバントとして加えたアジュバント加全粒子インフルエンザワクチン(沈降新型インフルエンザワクチン)を開発した。水酸化アルミゲルは沈降ジフテリア・百日咳・破傷風混合(DPT)ワクチンや沈降DTワクチンに使用されているアジュバントで、接種部位での副反応出現頻度はやや高いものの、全身副反応の頻度は低く安全性が確認されている。

AH5N1亜型クレード1に属するベトナム株を用いて製造されたプレパンデミックワクチン

により第I相試験、第II/III相試験が行われた。接種方法は3週ごとに2回接種(接種試験:半数が筋肉内接種, 半数が皮下接種, 接種量:半数が5 μ g接種, 半数が15 μ g接種)し、接種による安全性の確認と、接種前および2回目接種3週後に血清抗体を測定する免疫原性試験が行われた。接種量に関わらず、注射部位の副反応の頻度は筋肉内接種よりも皮下接種のほうが高く、5 μ g接種群および15 μ g接種群を併せた50%以上の頻度で出現する副反応としては、皮下接種では注射部位の紅斑、疼痛、そう痒感、腫脹、熱感などがあり、筋肉接種では接種部位の疼痛のみであった(表2)。また全身反応としては、いずれの接種方法でも倦怠感、頭痛などを認めたが、発熱例は認められなかった^{7,8)}。

ワクチン接種による抗体有意上昇の定義は、①抗体陰性者の陽転化、②抗体の有意上昇、の両者を合わせたものである。信頼性のあるAH5N1亜型に対する赤血球凝集抑制(HI)抗体の測定方法が確立していないため、中和(NT)法により血清抗体が測定された。接種量に関わらず全体をまとめた第II/III相試験の抗体有意上昇率は、筋肉内接種では80.5%、皮下接種では70.9%であった^{7,8)}。なお、皮下接種群では

表1 季節性インフルエンザワクチンと新型インフルエンザワクチン

項目	季節性インフルエンザワクチン	新型インフルエンザワクチン
ウイルス増殖方法	孵化鶏卵	孵化鶏卵*
ワクチン抗原	エーテル処理したウイルス (スプリットワクチン) エーテル処理後HAを精製 (サブユニットワクチン)	ウイルス全粒子 (全粒子ワクチン)
アジュバント	なし	水酸化アルミゲル
含まれる種類	3種類(AH1, AH3, B)	1種類(AH5 ^T)
成人接種量	0.5ml	0.5ml
接種方法	皮下接種	筋肉内接種または皮下接種
初回免疫効果	弱い	良好
追加免疫効果	あり	あり
成人の接種回数	毎年1回	最初は2回 [†]

*培養細胞でウイルスを増殖させてワクチンを製造する研究が行われている

†プレパンデミックワクチンにはAH5N1亜型の株が用いられている

‡追加接種は1回

NT 抗体40倍以上かつ有意上昇した症例の割合である。

表2 沈降型インフルエンザワクチンの副反応(%)

種類	皮下接種	筋肉内接種
副反応全体	92.4	75.3
注射部位反応		
紅斑	82.4	14.0
疼痛	69.4	71.3
そう痒感	61.2	8.0
腫脹	53.5	12.7
熱感	45.9	11.3
全身症状		
倦怠感	12.9	12.7
頭痛	2.0*	3.3

*第I相試験

3. 2008年度の臨床試験計画

ベトナム株接種によりほとんどの成人で初回免疫効果が認められたが、ベトナム株は孵化鶏卵での増殖が悪いため、孵化鶏卵での増殖がよく、しかもクレードが異なる2株(インドネシア株:クレード2.1, 安徽株:クレード2.3)を用いてプレパンデミックワクチンが製造された。この2株のプレパンデミックワクチンを用いた臨床試験計画は、①各株を健康成人3,000人に接種し、95%の統計学的有意でみつかると0.1%の副反応を調査する試験(安全性試験)、②200人を対象にインドネシア株および安徽株接種による初回免疫効果、持続性(接種180日後)、および交叉免疫性を調べる試験、③ベトナム株接種による免疫を保有している200人にインドネシア株または安徽株を接種し、追加免疫効果、交叉免疫性を調べる試験、の3種類である。

ベトナム株接種による成人のII/III相試験は300人規模で行われた試験であり、1%の確率で出現する副反応を95%の信頼度で検出できる規模であった。アジュバント加全粒子インフルエンザワクチンを多くの希望者に接種するための前段階として、より頻度の低い副反応を検出

するため、今回6,000人規模の安全性試験を計画した。この試験は、インドネシア株および安徽株により0.1%の確率で出現する副反応を95%の信頼度で検出する規模である。なお、インフルエンザワクチン接種により出現するギラン・バレー症候群(GBS)の発症頻度は100万人に1人であり⁹⁾、6,000人規模では検出不可能である。

成人へのベトナム株接種により多くの人で初回免疫効果を認めた。今回インドネシア株および安徽株接種により、ベトナム株接種時と同じ程度の免疫原性を認めるならば、アジュバント加全粒子インフルエンザワクチンは株が代わっても免疫原性があることを示しており、パンデミック出現時にパンデミック株を用いて同様に製造されるアジュバント加全粒子インフルエンザワクチンも初回免疫効果があると推定される。

今後の新型インフルエンザ対策におけるワクチンの位置づけを考える上で大事なことは、追加免疫効果の証明と交叉免疫性の証明である。初回接種した株と同じ亜型でクレードが異なる株で追加接種し、追加免疫効果が認められるならば、クレードに関わらず、孵化鶏卵での増殖効率がよいAH5N1亜型の株で製造されたワクチンであらかじめ免疫しておき、パンデミック時に1回追加接種することで、より高い免疫力の誘導が期待できる。また、5 μ g接種群でも15 μ g接種群と同様の追加免疫効果が認められるならば、使用できるワクチンが少なくなるときは、5 μ gで初回免疫するオプションも可能となる。

交叉免疫性とは、一つの株の接種で誘導した免疫が、クレードの異なる他の株に対しても中和活性を示すことである。交叉免疫性が示されるならば、プレパンデミックワクチンに用いた亜型とパンデミックウイルスの亜型が同じならば、パンデミックワクチンの製造を待つまでに、備蓄しているプレパンデミックワクチンを2回接種し、新型インフルエンザの発症防止や重症化防止等の効果が期待される。また、追加接種によっても交叉免疫性が証明されるならば、プレパンデミックワクチンを前もって接種していた人に対しては、同じインフルエンザウイルス

A 亜型によるパンデミック発生時に、備蓄しているプレパンデミックワクチンの1回接種により、パンデミックウイルスに対して効果的な免疫を賦活させることができ、個人予防だけではなく流行の抑制も期待できる。なお、プレパンデミックワクチンの有効性はパンデミックが起これない限り判定は不可能である。

表3 中和法による新型インフルエンザワクチンの免疫原性の検討*

	A社	B社
第I相試験		
皮下接種	78.9	75.0
筋肉内接種	95.0	100.0
第II相試験		
皮下接種	70.9 [†]	n.d.
筋肉内接種	n.d.	80.5

n.d.: not done

*接種後のNT抗体価4倍以上上昇率(%)

†NT抗体価40倍以上で接種後4倍以上の上昇率(%)

4. プレパンデミックワクチンへの質問

新型インフルエンザパンデミック対策に対しては、国内で色々な意見がある(表4)^{10,11)}。プレパンデミックワクチンの現在の位置づけについて考察する。

1) 出現する新型インフルエンザウイルスの亜型は不明

A型インフルエンザウイルスのHAは16種類、ノイラミニダーゼ(NA)は9種類あり、いずれの亜型が出現するかは予測不可能である。本邦では出現確率が高いと予測されているAH5N1亜型を用いてプレパンデミックワクチンを製造し、3,000万人分の備蓄を行っている。現在までのところ、水酸化アルミゲルのアジュバントを加えたインフルエンザワクチンの初回免疫効果は示されている^{7,8,12)}。もし、AH5N1亜型以外の亜型によりパンデミックが起こった場合は、早期にパンデミックウイルス由来のワクチン株を用いて、同じ方法で製造すれば、初回免疫効果が高いワクチンの提供が可能である。なお、パンデミックワクチン製造までに最低半年は必要であり、2回接種により効果的な免疫を獲得するには初回接種から6週間は必要である。

2) プレパンデミックワクチンの神経系副反応の出現頻度が不明

季節性インフルエンザワクチンにおいて100万人に1人でGBSが出現するが、インフルエンザ罹患時の重篤性を考えると、ワクチンのメリットの方がGBS発症危険性にまさると判断されている⁹⁾。1976年米国で行ったスワインインフルエンザウイルスワクチンのGBS発症頻度は約10万人に1人と高かった。しかし、その後米国で使用されている季節性インフルエンザワクチンのGBS発症頻度は100万人に1人と高くないこと(欧米ではスプリットワクチンとサブユニットワクチンを併用)、スワインインフルエンザウイルスワクチンは疫学的にGBS発症との関連性が認められたが、

病態的に因果関係が証明されていないこと、水酸化アルミゲルをアジュバントとして用いている沈降DPTワクチンでは重篤な全身反応の頻度が極めて低いことなどから¹³⁾、アジュバント加全粒子インフルエンザワクチン接種によるGBSの増加はないと予測されている。なお、現在GBSはγグロブリン大量療法や血漿交換療法で治療が可能な疾患となっている。

表4 新型インフルエンザとプレパンデミックワクチンへの質問

- 1) 出現する新型インフルエンザウイルスの亜型は?
- 2) 出現する新型インフルエンザウイルスの病原性は?
- 3) 新型インフルエンザ用ワクチンの製法と組成は?
- 4) 現行のプレパンデミックワクチンの免疫原性は?
- 5) AH5N1亜型の標準的な抗体測定方法は?
* NT法かHI法か?
- 6) 現行のプレパンデミックワクチンの安全性は?
* 局所反応の頻度は?
* GBS^{*}の発生頻度は?
- 7) 新型インフルエンザウイルスの変異は?
- 8) 諸外国のプレパンデミックワクチンとの免疫原性の比較は?

*GBSはγグロブリン大量投与、血漿交換療法で治療が可能